



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 39 20 775.7
22 Anmeldetag: 24. 6. 89
43 Offenlegungstag: 3. 1. 91

DE 3920775 A1

71 Anmelder:

Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

74 Vertreter:

Fuchs, J., Dr.-Ing. Dipl.-Ing. B.Com.; Luderschmidt,
W., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat.; Seids, H., Dipl.-Phys.;
Mehler, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 6200
Wiesbaden

72 Erfinder:

Herbert, Reinhold, Dipl.-Ing., 6392 Neu-Anspach, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Vorrichtung zur Herstellung von Lösungen und Aufbewahrung von zur Herstellung der Lösungen zu kombinierenden Wirkstoffen und Trägerlösungen, Verfahren zur Herstellung von aus Wirkstoffen und Trägerlösungen bestehenden Lösungen sowie Verfahren zur Herstellung einer Herstellungs- und Aufbewahrungsvorrichtung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung (1) zur Herstellung von Lösungen und Aufbewahrung von zur Herstellung der Lösungen zu kombinierenden Wirkstoffen (A) und Trägerlösungen (B), die einen Wirkstoffbeutel (2) und einen Trägerlösungsbeutel (3) aufweist, die vor Herstellung der Mischung getrennt aufbewahrt werden können und die zur Herstellung der Mischung unter sterilen Bedingungen verbunden werden können.

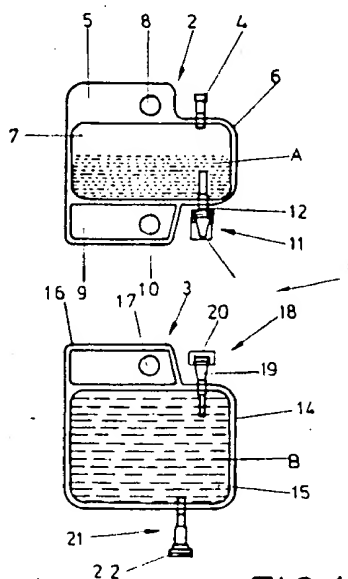


FIG.1

DE 3920775 A1

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung von Lösungen und zur Aufbewahrung von zur Herstellung der Lösungen zu kombinierenden Wirkstoffen und Trägerlösungen nach Anspruch 1, ein Verfahren zur Herstellung von aus Wirkstoffen und Trägerlösungen bestehenden Lösungen nach Anspruch 13 sowie ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach Anspruch 1.

Es ist häufig ein Problem, Arzneistoffe, wie beispielsweise Infusionslösungen oder Ernährungslösungen, in fertig vorgemischtem Zustand bereitzustellen, da derartige Stoffe in wäßriger Lösung häufig instabil sind und daher beispielsweise nicht als gebrauchsfertige Infusionslösungen angeboten werden können. Insbesondere die nachfolgend genannten Arzneistoffe erfordern weitergehende Anforderungen an die Packmittel, z. B. Folien, als Infusionslösungen und können daher auch nicht in bekannten Zweikammersystemen bereitgestellt werden. Hierzu gehören beispielsweise Laktamantibiotika, Prostaglandine, verschiedene Zytostatika, Benzodiazepine wie Dikaliumchlorazepat usw.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zur Herstellung von Lösungen und zur Aufbewahrung von zur Herstellung der Lösungen zu kombinierenden Wirkstoffen und Trägerlösungen zu schaffen, die einfach und sicher zu handhaben ist und die es ermöglicht, insbesondere die Komponenten von instabilen oder in ihrer Haltbarkeit begrenzten Arzneistoffen sachgerecht aufzubewahren und im Bedarfsfalle auf einfache Art und Weise mit einer Trägerlösung zu mischen.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch die Merkmale des Anspruches 1.

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es möglich, feste oder flüssige Wirkstoffe, bzw. Wirkstofflösungen und Trägerlösungen, getrennt abzufüllen und in den Speicherbehältern getrennt aufzubewahren, wobei es möglich ist, im Bedarfsfalle mit wenigen einfachen Handgriffen die Aufbewahrungsbehälter zusammenzuführen und über die Verbindungseinrichtung miteinander zu verbinden, so daß die in den einzelnen Aufbewahrungsbehältern befindlichen Lösungen zur Herstellung der zu applizierenden Fertiglösung auf einfache, sichere und unkomplizierte Art und Weise miteinander gemischt werden können.

Ist die Vorrichtung beispielsweise mit einem Wirkstoffbeutel und einem Trägerlösungsbeutel versehen, können diese im Bedarfsfalle auf einfache Art und Weise zu einem Zweikammersystem zusammengeführt werden, wobei dann nach Verbinden der Innenräume der beiden Beutel über die Verbindungseinrichtungen derselben die Trägerlösung bzw. das Lösungsmittel in den Wirkstoffbeutel gepreßt werden kann, wodurch die herzustellende Mischung entsteht. Diese fließt dann über die Verbindungseinrichtung zurück in den Trägerlösungsbeutel, aus dem sie über die Entnahmeeinrichtung entnommen werden kann.

Daher eignet sich die erfindungsgemäße Vorrichtung insbesondere zur einfachen Herstellung von Infusionslösungen zum unmittelbaren Verbrauch.

Hierbei stellt die Tatsache, daß getrennte Beutel vorliegen, die getrennt verkauft werden können, einen besonderen Vorteil im Hinblick auf die optimale Verwertung von Arzneimittelregistrierungen dar, wenn der Wirkstoff und die Trägerlösung separat zugelassen sind.

Da als Material für die Wirkstoffbeutel vorzugsweise Kunststoff verwendet wird, ist eine bloße Änderungsan-

zeige für das zugelassene Arzneimittel erforderlich.

Als weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind hervorzuheben, daß sie auch spezifischen Anforderungen bezüglich der Herstellung, dem Material und der Lagerfähigkeit der Wirkstoffe und der Trägerlösungen gerecht werden kann und daß sie ein einfaches Zusammenführen der beiden Beutel bzw. deren Verbindungseinrichtungen unter sterilen Bedingungen ermöglicht.

Darüberhinaus ist die erfindungsgemäße Vorrichtung vorteilhaft, da sie eine hohe Dampf- und Gassperre ermöglicht, im leeren Zustand sterilisierbar ist und darüberhinaus die Verwendung von Verbindungsadaptern möglich macht.

Die Unteransprüche 2 bis 12 haben vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Inhalt. Es ist dabei insbesondere möglich, den Wirkstoffbeutel elastisch auszubilden. Weiterhin können die Verbindungseinrichtung und die Befüllereinrichtung benachbart zu den jeweiligen Laschen angeordnet sein. Der Wirkstoffbeutel kann weiterhin einen Umbeutel aufweisen. Weiterhin kann die Entnahmeeinrichtung als Stopfenteil ausgebildet sein.

In Anspruch 13 ist ein Verfahren zur Herstellung von aus Wirkstoffen und Trägerlösungen bestehenden Lösungen angegeben. Dabei kann es insbesondere günstig sein, die Trägerlösung zum Mischen unter Druck dem Wirkstoff zuzuführen.

In Anspruch 14 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach Anspruch 1 angegeben, mit dem es möglich ist, eine Verpackungseinheit zu schaffen, die die speziellen Anforderungen bezüglich Herstellung, Material und Lagerfähigkeit der Wirkstoffe und Trägerlösungen berücksichtigt und ein einfaches Zusammenführen der Lösungskomponenten unter sterilen Bedingungen ermöglicht.

Die Ansprüche 15 bis 16 beinhalten vorteilhafte Weiterbildungen dieses Verfahrens. Der Wirkstoffbeutel kann in Form eines Verbundfolienbeutels gefertigt sein, wobei als Verbundfolie eine Sperrschichtfolie verwendet werden kann. Weiterhin kann der Wirkstoffbeutel mit einem Umbeutel versehen werden.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus nachfolgender Beschreibung eines Ausführungsbeispiels anhand der Zeichnung.

Es zeigt:

Fig. 1 eine schematisch leicht vereinfachte Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung im Aufbewahrungszustand, und

Fig. 2 eine der **Fig. 1** entsprechende Seitendarstellung im Misch- und Applizierungszustand, in dem die beiden Einzelbeutel der Vorrichtung verbunden sind.

Gemäß **Fig. 1** ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 dargestellt, die im Beispielsfalle einen Wirkstoffbeutel 2 und einen Trägerlösungsbeutel 3 aufweist. **Fig. 1** zeigt hierbei den getrennten Zustand von Wirkstoffbeutel 2 und Trägerlösungsbeutel 3.

Der Wirkstoffbeutel 2 enthält einen festen oder flüssigen Wirkstoff A, während der Trägerlösungsbeutel 3 eine Trägerlösung B enthält.

Der Wirkstoffbeutel 2 weist eine Befüllereinrichtung 4 auf, die als übliches Anschlußteil ausgebildet sein kann, das offen und verschließbar ist und Zugang zum Beutelinernen schafft. Die Befüllereinrichtung 4 ist neben einer Aufhängelasche 5 angeordnet, die einstückig mit dem Hauptteil 6 des Wirkstoffbeutels verbunden ist, wobei der Hauptteil 6 der Teil ist, der den Innenraum 7 umschließt, in den der Wirkstoff A über die Befüllereinrich-

tung 4 eingefüllt wird.

Wie Fig. 1 verdeutlicht, ist der Hauptteil 6 des Wirkstoffbeutels 2 im wesentlichen rechteckförmig ausgebildet, wobei die Aufhängelasche 5 vorzugsweise als flacher, jedoch stabiler Streifen ausgebildet ist, der mit einer Aufhängeöffnung 8 versehen ist.

Wie Fig. 1 ferner verdeutlicht, ist auf der gegenüberliegenden Seite des Hauptteiles 6 eine Verbindungslasche 9 am Hauptteil 6 angeordnet, die ebenfalls mit einer in Beispielsfalle kreisrunden Ausnehmung 10 versehen ist.

Der Wirkstoffbeutel 2 weist ferner eine Verbindungseinrichtung 11 auf, die einen Konnektor 12, vorzugsweise in Form eines weiblichen bzw. männlichen Luer-Anschlußteiles umfaßt, der im Aufbewahrungszustand von einer Schutzkappe 13 verschlossen ist.

Der Trägerlösungsbeutel 3 weist ebenfalls ein im wesentlichen rechteckförmiges Hauptteil 14 auf, das den Innenraum 15 des Trägerlösungsbeutels 3 umschließt. Am Hauptteil 14 ist eine Verbindungslasche 16 angeformt, die mit einer Ausnehmung 17 versehen ist und in ihrer Form der Verbindungslasche 9 des Wirkstoffbeutels 2 entspricht, was im einzelnen aus der Darstellung der Fig. 1 hervorgeht.

Neben der Verbindungslasche 16 ist eine Verbindungseinrichtung 18 am Hauptteil 14 befestigt, die einen Konnektoranschluß, vorzugsweise in Form eines zum Luer-Anschluß des Wirkstoffbeutels 2 komplementären Luer-Anschluß aufweist. Der Konnektor 19 ist ebenfalls im Fig. 1 dargestellten Aufbewahrungszustand mit einer Verschlusskappe 20 steril verschlossen.

Auf der gegenüberliegenden Seite des Hauptteiles 14 des Trägerlösungsbeutels 3 ist eine Entnahmeeinrichtung 21 angeordnet, die als übliches Stopfenteil ausgebildet sein kann und Zugang zum Innenraum 15 schafft. Der Infusionsstopfen 22 ist als Septum ausgebildet, das zur Entnahme der im Trägerlösungsbeutel 3 befindlichen Lösung durchgestochen wird.

Der Wirkstoffbeutel 2 und der Trägerlösungsbeutel 3 sind vorzugsweise aus Kunststoffmaterial hergestellt, das elastisch ist und wozu beispielsweise Verbundfolie für die Wirkstoffe zweckmäßigerweise in Form von Sperrschichtfolie (PA/PE/EVOH/FE) verwendet wird.

Ferner kann der Wirkstoffbeutel 2 während der Aufbewahrung mit einem in Fig. 1 nicht näher dargestellten Umbeutel versehen werden.

Fig. 2 verdeutlicht den Zustand, den der Wirkstoffbeutel 2 und der Trägerlösungsbeutel 3 während der Mischung kurz vor der Applizierung bzw. während der Applizierung der dann fertigen Mischung einnehmen.

Wie Fig. 2 zeigt, sind in diesem Zustand die Schutzkappen 13 und 20 entfernt und die Innenräume 7 und 15 des Wirkstoffbeutels 2 bzw. des Trägerlösungsbeutels 3 über die zusammengesteckten Verbindungseinrichtungen 11 bzw. 18 miteinander verbunden. Die Beutel 2 und 3 sind zusätzlich über die Verbindungslaschen 9 und 16 aneinander festgelegt.

In diesem Zustand kann die im Trägerlösungsbeutel 3 befindliche Lösung durch Druckaufbringung auf die Außenwände des Hauptteiles 14 über die Verbindungseinrichtungen 11 und 18 in den Innenraum 7 des Wirkstoffbeutels 2 gepreßt werden, wodurch die Mischung der in den Beuteln 2 und 3 enthaltenen Komponenten ausgeführt wird. Hierbei kann sich der Wirkstoffbeutel 2 aufgrund seiner Elastizität ausdehnen, so daß es möglich ist, eine ausreichende Menge des Trägerlösungsbeutels 3 in den Innenraum 7 des Wirkstoffbeutels 2 zu pressen, um den Wirkstoff aufzulösen.

Nach erfolgter Mischung kann das nunmehr fertige und applizierbare Präparat über die nach wie vor zusammengesteckten Verbindungseinrichtungen 11, 18 in den Innenraum 15 des Trägerlösungsbeutels 3 zurückfließen. Aus dem Trägerlösungsbeutel 3 kann nunmehr die fertige applizierfähige Lösung über die Entnahmeeinrichtung 21 entnommen werden.

Somit ist es möglich, die mit den Wirkstoffen bzw. Lösungen befüllten Beutel 2 und 3 getrennt aufzubewahren, was eine optimale Anpassung der Materialien der Beutel an das zu verwendende Produkt ermöglicht.

Im zusammengefügt Zustand durch Konnektierung des Wirkstoffbeutels 2 und des Trägerlösungsbeutels 3 ist es möglich, die in diesen enthaltenen Komponenten in einer geschlossenen Einheit zu vermischen bzw. einen in fester Form vorliegenden Wirkstoff in der Trägerlösung des Trägerlösungsbeutels 3 aufzulösen.

Zu den besonderen Vorteilen der erfindungsgemäßen Vorrichtung 1 zählt, daß eine getrennte Herstellung der einzelnen Komponenten der herzustellenden Lösung und deren getrennte Aufbewahrung möglich ist.

Ferner tritt kein Feuchtigkeitsproblem auf, da der Wirkstoffbeutel 2 nicht im Autoklaven behandelt werden muß.

Ferner ist im zusammengefügt Zustand der Beutel eine einfache Mischung möglich, da der Wirkstoffbeutel 2 flexibel ist und daher leicht mit der Trägerlösung gefüllt werden kann.

Ferner ist es möglich, je nach Wirkstoff eine optimale Materialauswahl für den Wirkstoffbeutel 2 zu treffen, da keine Hitzesterilisation erforderlich ist.

Alles in allem eignet sich die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 insbesondere zur einfachen Herstellung von Infusionslösungen zum unmittelbaren Verbrauch. Die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 bietet sich vor allem für solche Arzneistoffe an, die in wäßriger Lösung instabil sind und daher nicht als gebrauchsfertige Infusionslösungen angeboten werden können.

Obwohl in vorangehender Beschreibung beispielhaft eine Vorrichtung erläutert wurde, die nur zwei Beutel aufweist, ist es grundsätzlich auch möglich, eine derartige Vorrichtung unter Verwendung einer Mehrzahl von Beuteln auszubilden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zur Herstellung von Lösungen und Aufbewahrung von zur Herstellung der Lösungen zu kombinierenden Wirkstoffen (A) und Trägerlösungen (B), **gekennzeichnet durch** zumindest einen Wirkstoffbeutel (2), der eine Befüllereinrichtung (4) und eine Verbindungseinrichtung (11) aufweist; und durch zumindest einen Trägerlösungsbeutel (3), der eine zur Verbindungseinrichtung (11) des Wirkstoffbeutels (2) komplementäre Verbindungseinrichtung (18) und eine Entnahmeeinrichtung (21) aufweist; wobei der Wirkstoffbeutel (2) und der Trägerlösungsbeutel (3) während der Aufbewahrung der Einzelkomponenten der herzustellenden Lösung getrennt vorliegen und wobei der Wirkstoffbeutel (2) und der Trägerlösungsbeutel (3) zur Herstellung der Lösung verbunden sind.
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffbeutel (2) aus Kunststoffmaterial besteht.
3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fassungsvermögen der Beutel (2) größer ist als das jeweils eingefüllte Vo-

lumen.

4. Vorrichtung, (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial des Wirkstoffbeutels (2) Verbundfolie ist.

5. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungseinrichtung (11) als Konnektor (12) mit vorzugsweise einem Luer-Anschlußstück ausgebildet ist.

6. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungseinrichtung (11) mit einer sterilen Schutzkappe (13) verschließbar ist.

7. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffbeutel (2) eine Aufhängelasche (9) aufweist.

8. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerlösungsbeutel (3) aus Kunststoffmaterial besteht.

9. Vorrichtung (1) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial Verbundfolie ist.

10. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungseinrichtung (18) des Trägerlösungsbeutels (3) als Konnektor (19) mit vorzugsweise einem Luer-Anschlußteil ausgebildet ist, das komplementär zum Luer-Anschlußteil des Wirkstoffbeutels (2) ausgebildet ist.

11. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungseinrichtung (18) des Trägerlösungsbeutels (3) mit einer Schutzkappe (20) verschließbar ist.

12. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerlösungsbeutel (3) eine Verbindungsflasche (16) aufweist.

13. Verfahren zur Herstellung von aus Wirkstoffen (A) und Trägerlösungen (B) bestehende Lösungen, insbesondere Infusionslösungen, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- Abfüllen des Wirkstoffes (A) und der Trägerlösung (B),
- getrenntes Aufbewahren des abgefüllten Wirkstoffes (A) und der abgefüllten Trägerlösung (B), und
- Zusammenführen und mischen von Wirkstoff (A) und Trägerlösung (B), kurz vor Applizierung der Infusionsoder Ernährungslösung.

14. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- Fertigen eines Wirkstoffbeutels (2) mit Anbringen einer Befüllereinrichtung (4) und einer Verbindungseinrichtung (11),
- Sterilisieren des Wirkstoffbeutels (2),
- Befüllen des Wirkstoffbeutels (2) unter sterilen Bedingungen
- steriles Verschließen des Wirkstoffbeutels (2),
- Lagern des Wirkstoffbeutels (2),
- Fertigen eines Trägerlösungsbeutels (3) und Anbringen einer komplementären Verbindungseinrichtung (18) und einer Entnahmeeinrichtung (21),
- Befüllen des Trägerlösungsbeutels (3) mit einer Trägerlösung (B),
- Sterilisieren des Trägerlösungsbeutels (3) mit der Trägerlösung.

- Lagern des Trägerlösungsbeutels (3) getrennt vom Wirkstoffbeutel (2),
- Verbinden der Wirkstoffbeutel (2) und Trägerlösungsbeutel (3),

– Mischen der im Trägerlösungsbeutel (3) enthaltenen Trägerlösung (B) mit dem im Wirkstoffbeutel (2) enthaltenen Wirkstoff (A) und

– Entnehmen der fertig gemischten Lösung aus dem Trägerlösungsbeutel (3).

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffbeutel (2) strahlensterilisiert wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerlösungsbeutel (3) in Form eines Infusionsbeutels ausgebildet wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

— Leerseite —

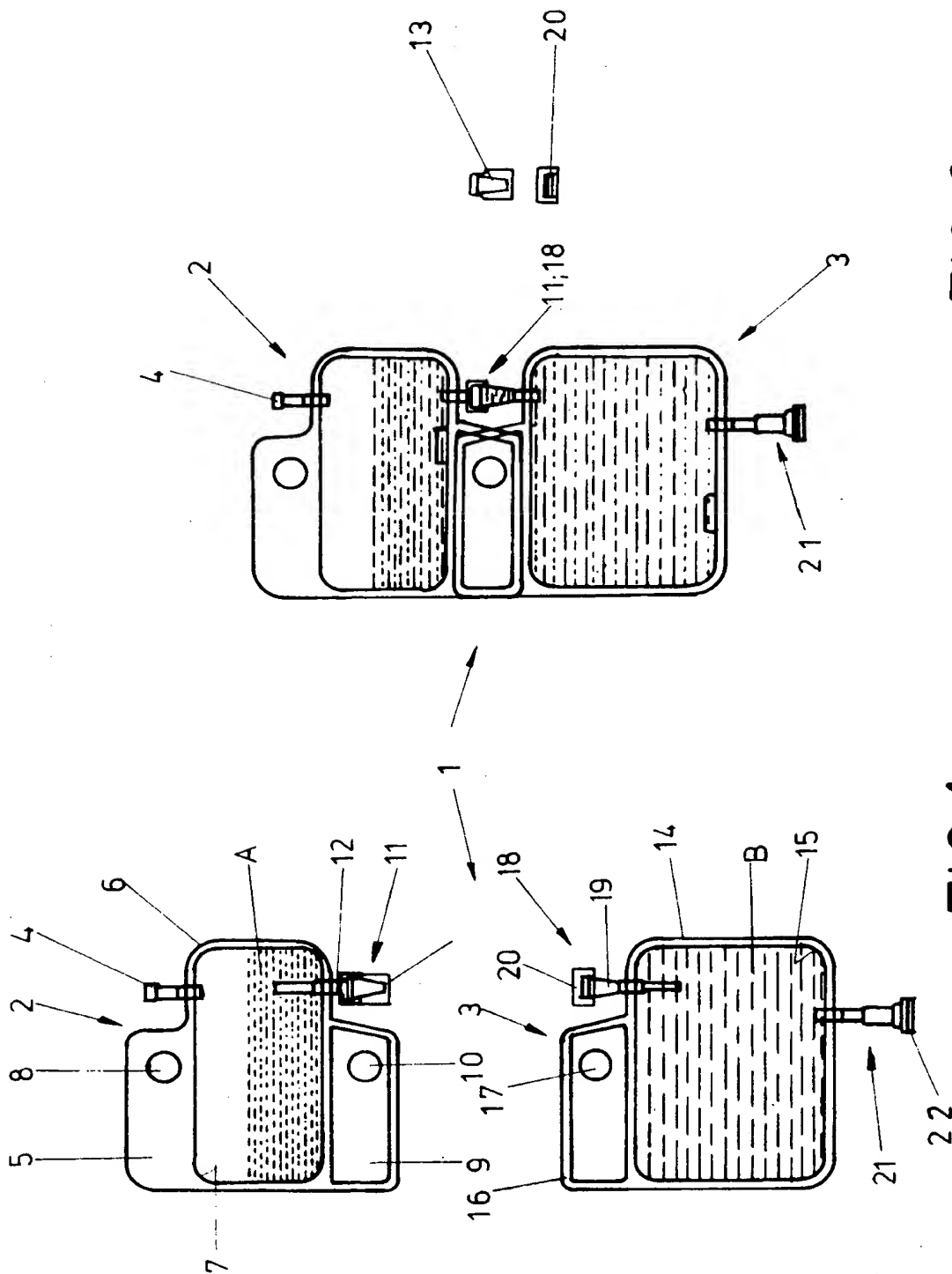


FIG. 2

FIG. 1

Record - 1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008503977

WPI Acc No: 91-008061/199102

XRAM Acc No: C91-003556

Solns. of active agents with carrier solns. - obt'd. by using two bags for storage, both with fillers and connector

Patent Assignee: FRESENIUS E CHEM PHARM (FREP); FRESENIUS AG (FREP)

Inventor: HERBERT R

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 3920775	A	19910103	DE 3920775	A	19890624		199102 B
DE 3920775	C	19920910	DE 3920775	A	19890624	B01F-001/00	199237

Priority Applications (No Type Date): DE 3920775 A 19890624

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
DE 3920775	C		5			

Abstract (Basic): DE 3920775 A

Solns. of active agents with carrier solns. are prepd. and stored by using one bag for the former and another bag for the latter, both with fillers and a connector. For storage purposes these bags remain separate; they are joined to prepare a soln. of them. Both bags are made of plastic foil with an extra barrier layer for the active agents.

ADVANTAGE - This facilitates the handling, storage and mixing, specially for unstable drugs of limited shelf life. (5pp Dwg.No.0/2)

Abstract (Equivalent): DE 3920775 C

In fusion solns. are prepd. and effective constituents (A) and carrier solns. (B) for combination to form such solns. are kept in an arrangement of at least one effective substance bag with a filling device and a connecting device and a carrier soln. bag with complementary connecting device and withdrawal device. The bags are kept separately and are connected together for prepn. of the infusion soln..

ADVANTAGE - Stable storage, simple combinatio

Dwg.0/2

Title Terms: SOLUTION; ACTIVE; AGENT; CARRY; SOLUTION; OBTAIN; TWO; BAG; STORAGE; FILL; CONNECT

Derwent Class: A92; A96; B07

International Patent Class (Main): B01F-001/00

International Patent Class (Additional): A61K-009/08

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-P02; A12-V03D; B04-C03; B11-C06

Plasdoc Codes (KS): 0212 0231 0239 0241 3155 0789 1283 2007 2008 2398 2513 3255 2719 2726 2768 2777

Polymer Fragment Codes (PF):

001 014 034 04- 041 046 047 066 067 141 231 244 245 246 27& 373 381 402
435 443 477 540 57& 643 645 651 662 688 722

Chemical Fragment Codes (M6):

01 M903 R740 R770